

Herstellung von Verbindungen mit der CHF₂- oder CHF-Gruppe

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CHF₂C(O)- oder CHF₂C(O)-Gruppe durch Hydrodehalogenierung, vorzugsweise Hydrodechlorierung aus entsprechenden Brom-, Jod- oder Chlorverbindungen, bevorzugt aus Verbindungen mit einer CClF₂C(O)- oder CClF₂C(O)-Gruppe.

Verbindungen mit einer CHF₂C(O)- oder CHF₂C(O)-Gruppe, insbesondere Esterverbindungen und Diesterverbindungen, sind wertvolle Zwischenprodukte in der chemischen Synthese.

Es ist bereits bekannt, solche Verbindungen aus entsprechenden Chlorverbindungen und Austausch des Chloratoms gegen Wasserstoff herzustellen. Takashi Tsukamoto und Tomoya Kitazume geben in J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1993, Seiten 1177 bis 1181 an, dass Chlordifluoressigsäureethylester mit Zink in Dimethylformamid und anschließender saurer Hydrolyse quantitativ Difluoressigsäureethylester ergibt (siehe Seite 1177, linke Spalte). Es ist jedoch nicht angegeben, wie der Ester isoliert werden könnte.

A. Yakubovich und S. M. Rozenstein zeigen in Journal of General Chemistry USSR., Band 31 (1961), Seiten 1866 bis 1870, dass es bei Estern, die in α - und β -Stellung durch Chlor bzw. Brom substituiert sind, zu einem Austausch des Chloratoms gegen Wasserstoff und zu einer Anlagerung einer Alkoxygruppe kommt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer CHF₂C(O)- oder CHF₂C(O)-Gruppe, besonders von entsprechenden Ester- oder Diesterverbindungen, anzugeben. Diese Aufgabe wird durch das erfindungsgemäße Verfahren gelöst.

Das erfindungsgemäße Verfahren sieht die Herstellung von Verbindungen mit einer $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppe aus einer $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppe und Zink in Anwesenheit eines Alkohols als Protonenquelle vor, wobei n für 1 oder 2 steht und X Brom, Jod oder vorzugsweise Chlor bedeutet, wobei X gegen Wasserstoff ausgetauscht wird, wobei Verbindungen ausgeschlossen sind, die sowohl in α -Stellung als auch in β -Stellung durch X substituiert sind. Darunter fallen auch Verbindungen mit einer $(\text{O})\text{CCHFC(O)}$ -Gruppe, die aus einer Verbindung mit einer $(\text{O})\text{CCCIFC(O)}$ -Gruppe hergestellt werden. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wird X gegen Wasserstoff ausgetauscht; deshalb sind solche Verbindungen mit zwei (oder mehr) X -Substituenten, bei denen es sowohl zum Austausch von X gegen Wasserstoff als auch gegen einen Alkoxyrest (stammt aus anwesendem Alkohol) kommt, von der Erfindung nicht umfasst. Natürlich kann man auch Verbindungen mit zwei oder mehr $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppen aus Verbindungen mit zwei oder mehr $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppen herstellen. Dann wird entsprechend mehr Zink und Alkohol eingesetzt.

Der Alkohol dient als Protonenquelle für die Reaktion; er kann auch im Überschuß eingesetzt werden und dient dann auch als Lösungsmittel. Auch die jeweilige Produktverbindung kann als Lösungsmittel zugesetzt werden. Dimethylformamid oder andere Carbonsäureamide sind bevorzugt nicht im Reaktionsgemisch enthalten.

Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppen aus einer Verbindung mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppen herstellt, wobei n und X die vorgenannte Bedeutung besitzen. Bevorzugt stellt man Verbindungen mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppe aus einer Verbindung mit einer oder zwei $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ -Gruppe her.

Besonders bevorzugt stellt man einen Ester der Formel $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ her, worin R^1 steht für F; für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; und R^2 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist. Weiterhin bevorzugt stellt man einen Diester der Formel $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ her, worin R^3 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist. Bevorzugte Ausgangsverbindungen sind die jeweiligen chlosubstituierten Verbindungen.

R^1 steht ganz besonders bevorzugt für F oder C1-C3, welches teilfluoriert oder perfluoriert ist.

R^2 und R^3 stehen bevorzugt für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl.

R^1 steht bevorzugt für F oder CF_3 .

Der als Protonenquelle verwendete Alkohol (gegebenenfalls im Überschuß auch als Lösungsmittel eingesetzt) entspricht zweckmäßigerweise dem Rest R^2 bzw. R^3 .

Gemäß einer Ausführungsform stellt man den Ester in situ aus dem entsprechenden Säurechlorid und Alkohol her. In diesem Fall ist der Alkohol nicht nur Protonenquelle, sondern dient auch zur Veresterung des Säurechlorids. Entsprechend mehr Alkohol muss eingesetzt werden. Da der Alkohol aber zweckmäßig im Überschuss als Lösungsmittel eingesetzt wird, stellt dies kein Problem dar.

Es kann vorteilhaft sein, die Umsetzung in Anwesenheit eines nichtprotischen Lösungsmittels durchzuführen. In diesem Fall verwendet man als nichtprotisches Lösungsmittel vorzugsweise mindestens überwiegend das herzustellende Produkt, z.B. den Ester oder Diester mit einer oder mehreren $CHF_2C(O)-$ oder $CHFC(O)-$ Gruppen. Nitrile sind vorzugsweise nicht als Lösungsmittel enthalten. Wie oben schon gesagt, verwendet man bevorzugt auch keine Carbonsäureamide wie DMF als Lösungsmittel.

Pro auszutauschendes Chloratom setzt man bevorzugt 0,9 bis 2,1 Äquivalente Zink ein. Bevorzugt setzt man pro Chloratom etwa 1,1 bis 2 Zinkatome ein; ein stöchiometrischer Überschuß an Zink hat sich als vorteilhaft erwiesen.

Die Temperatur, bei der die Umsetzung zwischen brom-, jod- bzw. chlorhaltiger Ausgangsverbindung, Zink und Alkohol durchgeführt wird, liegt vorteilhaft zwischen 50 °C und dem Siedepunkt des entsprechenden Alkohols.

Die Isolation kann gemäß üblichen Methoden erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das Azeotrop aus Difluoressigsäuremethylester und Methanol, das bei der Umsetzung von Chlordifluoressigsäuremethylester,

Zink und Methanol destilliert werden kann. Diese Azeotrop ist beispielsweise als Lösungsmittel oder Reinigungsmittel brauchbar. Der Vorteil ist, dass es durch Redestillation gereinigt werden kann, ohne dass sich seine Zusammensetzung ändert. Es kann aber auch in der Reaktionsmischung aus Zink und Chlordifluoressigsäuremethylester sowie ggf. Methanol zugesetzt werden. Je nach zugesetzter Menge an Azeotrop kann die Menge an Methanol, das als Protonenquelle dient, verringert werden; gegebenenfalls kann man das als Protonenquelle benötigte Methanol ganz weglassen. Das Azeotrop dient dann als Lösungsmittel und – wegen des enthaltenen Methanols – als Protonenquelle.

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass hohe Ausbeuten und hohe Selektivitäten erzielt werden. Lösungsmittel wie DMF sind auch schwerer zu entsorgen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung weiter erläutern, ohne sie in ihrem Umfang einzuschränken.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung von Difluoressigsäuremethylester aus Chlordifluoressigsäuremethylester und Zink

Allgemeine Durchführung: Ausgangsverbindung, Zink und Alkohol wurden in den angegebenen Proportionen und während der angegebenen Umsetzungsdauer und Temperatur miteinander umgesetzt. Das Abdestillieren des Methylesters ergab immer eine Fraktion eines Azeotrops von Difluoressigsäuremethylester und Methanol mit einem konstanten Siedepunkt von 64°C bei Umgebungsdruck. Diese Mischung wurde mit Benzotrifluorid als internem Standard versetzt und die Ausbeute durch ^1H - und ^{19}F -NMR-Spektren bestätigt. Das Azeotrop kann zu anderen Difluoressigsäureverbindungen weiter umgesetzt werden. Mit NH_3 kann der Ester beispielsweise in quantitativer Ausbeute in das Difluoressigsäureamid umgewandelt werden.

Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Abkürzungen:

CDFAMe = Chlordifluoressigsäuremethylester

CDFAEt	= Chlordifluorethylester
CDFACl	= Chlordifluoracetylchlorid
MeOH	= Methanol
EtOH	= Ethanol
Eq.	= Equivalent
Zn	= Zink

Tabelle 1: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFAMe + 1 Eq. Zn In MeOH, Reflux			CDFAMe + 1,5 Eq. Zn in MeOH, 50°C				CDFAMe + 1,5 Eq. Zn in MeOH, Reflux			
	1 h	2 h	3 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1 h	2 h	3 h	4 h
ClCF ₂ COOMe	29,1 ¹⁾	17,1	14,3	72,5	36,8	12,2	4,9	43,7	10,9	1,1	0,3
HCF ₂ COOMe	58,4	68,8	70,3	26,8	59,2	81,1	84,8	55,9	88,3	95,6	95,8
ClF ₂ COOH	3,5	3,1	3,9	0,7	1,5	1,7	1,1	0,04	0,04	0	0
HCF ₂ COOH	9	11,1	11,6	0,3	2,6	5	9,1	0,4	0,8	3,3	4

1) Angaben in %

Es ist festzustellen, dass ein Überschuß Zink und Reflux-Temperatur des Methanols positiv für die Ausbeute ist.

Beispiel 2: Herstellung von Difluoressigsäureethylester

Die Umsetzung wurde wie in Beispiel 1 durchgeführt, aber in siedendem Ethanol. In Tabelle 2 sind Reaktionsparameter und Analysendaten zusammengestellt.

Tabelle 2: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFAEt + 1,5 Eq. Zn In EtOH, Reflux		
	1 h	2 h	3 h
ClCF ₂ COOEt	0,8 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOEt	61,6	84,9	89,9

ClF ₂ COOH	18,1	3,3	0,4
HCF ₂ COOH	19,5	11,9	9,7

1) Angaben in %

Beispiel 3: Herstellung von Difluoressigsäuremethylester aus in-situ hergestelltem Chlordifluoressigsäuremethylester

Durchführung: Zink wurde in Methanol vorgelegt und Chlordifluoracetylchlorid zugegeben. Die Reaktion verläuft exotherm unter Gasentwicklung. Verfahrensparameter und Analysendaten sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Reaktionsparameter und Analysendaten

	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 1 h, RT	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 1 h, Reflux	CDFACl + 1,5 Eq. Zn In MeOH, 3 h, Reflux
ClCF ₂ COOMe	52,1 ¹⁾	0	0
HCF ₂ COOMe	16,7	24,1	24,1
ClF ₂ COOH	28,6	35,4	35,4
HCF ₂ COOH	2,6	36,1	36,2

1) Angaben in %

Die Reaktion scheint nach 1h Refluxieren beendet zu sein. Vermutlich reagiert das entstehende HCl sehr schnell mit dem Zink und bildet naszierenden Wasserstoff, der die ClCF₂-Gruppe aber nur zum Teil reduziert. Ein größerer Überschuß sollte das Ergebnis verbessern.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen mit einer $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppe aus einer $\text{CF}_n\text{XC(O)}$ -Gruppe und Zink in Anwesenheit eines Alkohols als Protonenquelle, wobei n für 1 oder 2 steht und X Brom, Jod oder vorzugsweise Chlor bedeutet, wobei X gegen Wasserstoff ausgetauscht wird, wobei Verbindungen ausgeschlossen sind, die sowohl in α -Stellung als auch in β -Stellung durch X substituiert sind.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen mit einer oder mehreren $\text{CF}_n\text{HC(O)}$ -Gruppen aus Verbindungen mit einer oder mehreren $\text{CF}_n\text{ClC(O)}$ -Gruppen herstellt, wobei n und X die in Anspruch 1 genannte Bedeutung besitzen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Ester der Formel $\text{R}^1\text{CFHC(O)OR}^2$ herstellt, worin R^1 steht für F; für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; und R^2 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist; oder dass man einen Diester der Formel $\text{R}^3\text{OC(O)CFHC(O)OR}^3$ herstellt, worin R^3 steht für C1-C5-Alkyl; oder für C1-C5-Alkyl, das durch mindestens 1 Fluoratom substituiert ist.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für F oder C1-C3 steht, welches teilfluoriert oder perfluoriert ist.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^2 und R^3 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder i-Propyl steht.

6. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 steht für F oder CF_3 .

7. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol dem Rest R^2 oder R^3 entspricht.

8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man den Ester in situ aus Säurechlorid und Alkohol herstellt.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man unter Zusatz des Reaktionsprodukts als Lösungsmittel arbeitet.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Herstellung von Difluoressigsäuremethylester das Azeotrop aus Difluoressigsäuremethylester und Methanol zusetzt, welches als Lösungsmittel und gegebenenfalls als Protonenquelle wirkt.

11. Das Azeotrop aus Difluoressigsäuremethylester und Methanol.